

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2010/081341 A1

(43) 国际公布日

2010 年 7 月 22 日 (22.07.2010)

PCT

(51) 国际专利分类号:

C07D 207/38 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2009/074688

(22) 国际申请日:

2009 年 10 月 29 日 (29.10.2009)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200910003043.4 2009 年 1 月 13 日 (13.01.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 孙飘扬 (SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。 陈永江 (CHEN, Yongjiang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。 刘

全文 (LIU, Quanwen) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH,

[见续页]

(54) Title: THE CRYSTAL FORM I OF N-N-PROPYL-3-(4-METHYLPHENYL)-4-(METHYLSULFONYLPHENYL)-2,5-DI-HYDROPYRROLE-2-ONE AND THE PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的 I 型结晶及其制造方法

	A2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的 I 型 结晶及其制备方法

5

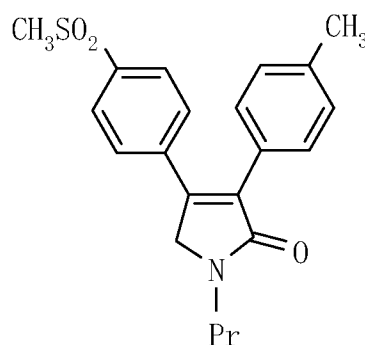
技术领域

本发明涉及一种抗菌药物的结晶形态，特别是 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型晶体及其制备方法。

10 背景技术

迄今已知环氧合酶同功酶有两种亚型：环氧合酶 1 (COX-1) 和环氧合酶 2 (COX-2)。环氧合酶 1 为结构型酶，存在于正常组织中，其生理功能是催化花生四烯酸氧化成前列腺素，维持对胃肠道粘膜的保护功能和肾脏正常功能；环氧合酶 2 为诱导型酶，它是由于例如内毒素、细胞因子或激素等刺激细胞而生成，并可以催化产生前列腺素引起炎症。目前，公知多数非甾体抗炎药物对上述的两种酶的作用，它们在抑制环氧合酶 2 的同时，也抑制环氧合酶 1。在长时间服用这类药物治疗慢性炎症时，会引起胃肠道和肾脏损伤。因此，环氧合酶 2 的选择性抑制剂应只具有抗炎、止痛和解热作用，此外，环氧合酶 2 抑制剂还会抑制激素诱发的子宫收缩和潜在的抗癌活性，但却具有消除或降低对胃肠道和肾脏的毒性作用。

CN1318541A (ZL00105899.1)公开了一种含有磺酰基的 3,4-二苯基 2,5-二氢吡咯-2-酮类衍生物，该衍生物具有较好的 COX-2 选择性抑制作用。该化合物的结构如下：



25

经研究发现，其中的化合物“N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰

基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮”具有最好的效果，该化合物为白色固体粉末，上述文献尽管给出了该化合物的一般制备方法，但并没有给出该化合物的精制方法和晶型结构。

本领域技术人员知道，药用的活性化合物的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有其他缺陷，比如产物析晶较细，过滤难较，易结块，流动性差等。因此，我们需要改善上述产物的各方面性质，进一步地研究，找到晶型纯度较高并且具备良好化学稳定的新晶型，很有必要。

发明内容

本发明公开了一种 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的结晶形态，本发明的目的是提供选择性制造 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的稳定晶型的方法，力求使用低毒性溶剂，得到纯度高、溶剂残留低的稳定晶型。本发明人为了解决上述问题，对 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的结晶晶型和制备方法进行了进一步的研究。

我们考察了 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮在不同结晶条件下得到的一系列产物，对结晶产物进行了晶型研究，寻找并发现了“N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮”的热稳定性最强的晶型，我们称其为 I 型结晶。本申请中的 I 型结晶在 DSC 图谱中 184℃有熔融吸热峰。该 I 型结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角度和晶面间距(d 值)表示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在 6.74(13.10)、9.22 (9.58)、10.46、(8.45)、14.70 (6.02)、15.52 (5.70)、17.44 (5.08)、19.12 (4.64)、20.30 (4.37)、21.88 (4.06)、23.68 (3.75)、25.22 (3.53) 和 27.54 (3.24) 有特征峰。

本发明制备 I 型结晶的方法中，可作为原料使用的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮的种类没有特别限

定,可以使用任意晶型的结晶或无定型固体。本发明的 I 型晶型的制备方法为:

在用某些低级有机溶剂,优选含碳原子数小于 3 的、同时能够挥发并可用作结晶溶剂的醇类,酮类等极性有机溶剂,或它们的混合物及其水溶液;更优选为乙醇或甲醇或它们的混合物,或它们与水的混合物作为 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮结晶的重结晶溶剂。析晶时可以用单一溶剂,也可以用选自以上有机溶剂的混合溶剂,或者极性有机溶剂的水溶液。极性有机溶剂与水两者的比例没有特别限制,可以是任意的,一般限定在 20: 80 至 100: 0,极性有机溶剂的比例如果过低,可能会导致较大幅度地增加结晶溶剂的体积,而当水的比例为 0 时,实际上指的就是纯的有机溶剂或混合有机溶剂。

具体的,本发明提供的制备 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶的方法包括以下步骤:

(1) 将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮加热溶解于适量的有机溶剂或其水溶液中,放置析晶;

(2) 过滤,洗涤;进行干燥,优选于 60~100℃真空干燥。

在步骤(1)所用的极性有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或乙酸乙酯。

进一步地,在步骤(1)中所用的极性有机溶剂优选乙醇、异丙醇或丙酮,最优选乙醇。

重结晶的方法没有特别限定,可以用通常的重结晶操作方法进行。例如,可以用原料 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮在有机溶剂和水的混合物中加热溶解后慢慢冷却析晶,然后滤取所析出的结晶;为了使目的物高效率地结晶,也可以先用有机溶剂加热溶解,然后添加适量的水,冷却析晶;所滤取的结晶体通常在减压下,在 40~100℃左右,优选 60~80℃的加热条件下进行干燥,就能达到去除重结晶溶剂的效果。

结晶晶型的确认,除了通过进行粉末 X 射线衍射测定外,差示扫描热分析及毛细管法测定的熔点数据也可作为重要的参考。

通过测熔点、差示扫描热分析(DSC)、以及 X-衍射图谱测定,

发明者对得到的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮晶体进行了晶型研究。

按照本发明的方法制造的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂，符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求，因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

本发明制备的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶具有良好的晶型稳定性，产品质量可控，便于生产、运输和储存。经试验表明，新品型的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮可在常温条件下保持 3 年以上晶型不改变，药物含量不降低，完全符合制药的要求。

附图说明

图 1 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶的 DSC 谱图。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

实验所用的测试仪器

1.DSC 谱

仪器型号：Perkin-Elmer Pyris 7 Series Thermal Analysis System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

温度范围：50-250°C

2.X-射线衍射谱

仪器型号：D/Max-RA 日本 RigakuX-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围: $3-40^\circ$

电压: 30KV 电流: 50mA

实施例 1

5 将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g (按专利 CN1318541A 所公开的方法制备而得) 加入乙醇 (150ml) 中, 加热回流溶解, 缓慢冷却析晶, 继续析晶至室温, 滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜, 得到结晶 8.86g, 收率 88.6%。所得样品中乙醇溶剂残留 100ppm, 毛细管法测熔点 $181.0\sim$
10 182.0°C ; 该结晶样品的 X-射线衍射谱见图 1, 为 I 型结晶。DSC 谱见图 2, 有尖锐熔融吸热峰 183.87°C 。将样品在 80°C 减压干燥 4 小时, 该烘干样品的毛细管法测熔点 $181.5\sim 183.0^\circ\text{C}$, X-射线衍射谱图为 I 型结晶。DSC 谱图有尖锐熔融吸热峰 184.11°C 。

15 实施例 2

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入甲醇 (150ml) 中, 加热回流溶解, 缓慢冷却至 35°C 开始析晶, 继续析晶至室温, 滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜, 得到结晶 8.3g, 收率 83%。所得样品甲醇溶剂残留
20 200ppm, 毛细管法测熔点 $181.0\sim 183.0^\circ\text{C}$; 该结晶样品的 X-射线衍射谱的特征峰同图 1, 为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.0°C 。然后将样品在 80°C 减压干燥 4 小时, 该烘干样品的毛细管法测熔点 $181.5\sim 183.0^\circ\text{C}$, X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.29°C 。

25

实施例 3

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入 50%乙醇 (200ml) 中, 加热回流溶解, 缓慢冷却析晶, 至 65°C 开始析出晶体, 60°C 大量析出晶体, 继续析晶至室温, 滤取析
30 出的结晶。所得到的结晶在 60°C 减压干燥过夜, 得到结晶 9.1g, 收率 91%。所得样品乙醇溶剂残留 500ppm, 含 0.45% 水份, 毛细管法测熔点

181.0~182.0 °C;该结晶样品的 X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.42 °C。然后将样品在 80°C 真空干燥 4 小时, 该烘干样品的水份 0.20%, 毛细管法测熔点 181.0~182.5 °C, X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.60 °C。

5

实施例 4

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入异丙醇 (150ml) 中, 加热回流溶解, 缓慢冷却至 56 °C 开始析晶, 继续析晶至室温, 滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜, 得到结晶 9.4g, 收率 94%。所得样品异丙醇溶剂残留 1400ppm, 毛细管法测熔点 181.0~182.0 °C;该结晶样品的 X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 183.88 °C。然后将样品在 80°C 减压干燥 4 小时, 该烘干样品毛细管法测熔点 181.0~182.0 °C, X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.14 °C。

15

实施例 5

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入丙酮 (150ml) 中, 加热回流溶解, 蒸出 70ml 丙酮后, 缓慢冷却至 30 °C 开始析晶, 继续析晶至室温, 冰水浴冷却过夜。滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜, 得到结晶 7.8g, 收率 78%。所得样品丙酮溶剂残留 1600ppm, 毛细管法测熔点 181.0~182.0 °C;该结晶样品的 X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.11 °C。然后将样品在 80°C 减压干燥 4 小时, 该烘干样品毛细管法测熔点 181.0~182.5 °C, X-射线衍射谱图为 I 型结晶, DSC 谱图有尖锐熔融吸热峰 184.31 °C。

25

实施例 6

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入乙腈 (150ml) 中, 加热回流溶解, 静置冷却至室温开始在底部析出晶体, 冰水浴冷却过夜。滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜, 得到结晶 6.1g, 收率 61%。所得样品乙腈溶剂

30

残留 950ppm，毛细管法测熔点 181.0~182.0 °C;该结晶样品的 X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.40 °C。然后将样品在 80°C减压干燥 4 小时，该烘干样品毛细管法测熔点 181.0~182.0 °C，X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.01 °C。

5

实施例 7

将 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 10.0g 加入乙酸乙酯 (150ml) 中，加热回流溶解，静置冷却至 60 °C 开始析出晶体，冷至室温，冰水浴冷却过夜。滤取析出的结晶。所得到的结晶在室温减压干燥过夜，得到结晶 8.6g，收率 86%。所得样品乙酸乙酯溶剂残留 1800ppm，毛细管法测熔点 181.0~182.5 °C;该结晶样品的 X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.50 °C。然后将样品在 80°C减压干燥 4 小时，该烘干样品毛细管法测熔点 180.5~182.0 °C，X-射线衍射谱为 I 型结晶。DSC 谱有尖锐熔融吸热峰 184.99 °C。

15

实施例 8

将实施例 1 中所得 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶和按专利 CN1318541A 所公开的方法制备而得的无定型产物(X-射线衍射谱无明显特征峰,判断为无定型物)分别敞口平摊放置，考察在光照 (4500Lux)，加热(60°C)，高湿(RH90%)条件下样品的稳定性。考察取样时间为 5 天和 10 天，HPLC 检测纯度见表 1。

20

25 表 1. N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶和无定型产物的稳定性比较

批号	晶型	时间 (天)	光照 4500Lux	60 °C	RH90%
20080409	I 型结晶	0	99.72%	99.72%	99.72%
		5	99.65%	99.68%	99.66%
		10	99.67%	99.66%	99.67%

20081108	无定型	0	99.00%	99.00%	99.70%
		5	98.31%	98.48%	99.62%
		10	98.07%	98.33%	99.58%

稳定性考察结果表明，N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶在光照和加热和高湿条件下的稳定性良好，纯度无明显变化；而无定型产物高湿条件下的纯度无明显变化；光照和加热条件下的稳定性有明显下降。

5

权利要求书:

1、一种 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮 I 型结晶，其特征在于使用 Cu-K α 辐射，得到以 2 θ 角度和晶面间距 (d 值) 表示的 X-射线粉末衍射图谱，所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在 6.74 (13.10)、9.22 (9.58)、10.46、(8.45)、14.70 (6.02)、15.52 (5.70)、17.44 (5.08)、19.12 (4.64)、20.30 (4.37)、21.88 (4.06)、23.68 (3.75)、25.22 (3.53) 和 27.54 (3.24) 有特征峰。

10

2、根据权利要求 1 所述的结晶，其特征在于所述结晶在差示扫描热分析中在 184 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C 附近有单一熔融吸热峰。

3、一种制备如权利要求 1 或 2 所述的结晶的方法，所述方法包括下述步骤：

15

(1) 将任意晶型或无定型的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮固体加热溶解于适量的有机溶剂或该有机溶剂的水溶液中，放置析晶；

(2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

20

4、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于在步骤 (1) 中将任意晶型或无定型的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮固体在适量有机溶剂或其水溶液中加热溶解后慢慢冷却析晶。

25

5、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于在步骤 (1) 中将任意晶型或无定型的 N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮固体在适量有机溶剂中加热溶解，然后添加适量的水，冷却析晶。

30

6、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于在步骤 (2) 中于 20 $\sim$

100℃干燥，优选 40～80℃干燥。

7、根据权利要求 3-6 任一项所述的方法，其特征在于在步骤（1）中所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或乙酸乙酯，
5 优选乙醇、异丙醇或丙酮，最优选乙醇。

8、如权利要求 1 或 2 所述的结晶在制备抗菌药物中的用途。

9、一种药物组合物，所述组合物含有如权利要求 1 或 2 所述的结
10 晶以及药学上可接受的载体。

10、如权利要求 9 所述的药物组合物在制备抗菌药物中的用途。

起始角: 2 终止角: 40 步长: .02
 扫描速度: 10 积分时间: .12 靶型: Cu
 管流管压: 40kV40mA 狭缝: 2/4/0.5/0.2

序号	2 θ	d 值	计数	相对强度	半高宽	积分强度
1	6.740	13.104	5002	16	0.160	42597
2	9.220	9.584	4452	14	0.160	37913
3	10.460	8.450	10651	35	0.200	113381
4	14.700	6.021	30242	100	0.240	386301
5	15.520	5.705	1480	4	0.240	18905
6	17.440	5.081	2493	8	0.200	26533
7	19.120	4.638	3265	10	0.440	76461
8	20.300	4.371	3933	13	0.280	58610
9	20.960	4.235	1730	5	0.640	58929
10	21.880	4.059	11152	36	0.240	142453
11	23.680	3.754	9501	31	0.240	121367
12	25.220	3.528	1715	5	0.200	18258
13	26.300	3.386	1200	3	0.240	15322
14	27.540	3.236	6694	22	0.120	42754
15	27.800	3.206	1502	4	1.000	79962
16	28.500	3.129	866	2	0.360	16601
17	31.540	2.834	777	2	0.400	16545
18	35.920	2.498	826	2	0.240	10547
19	37.740	2.382	857	2	1.000	45607
20	38.400	2.342	1024	3	0.280	15264

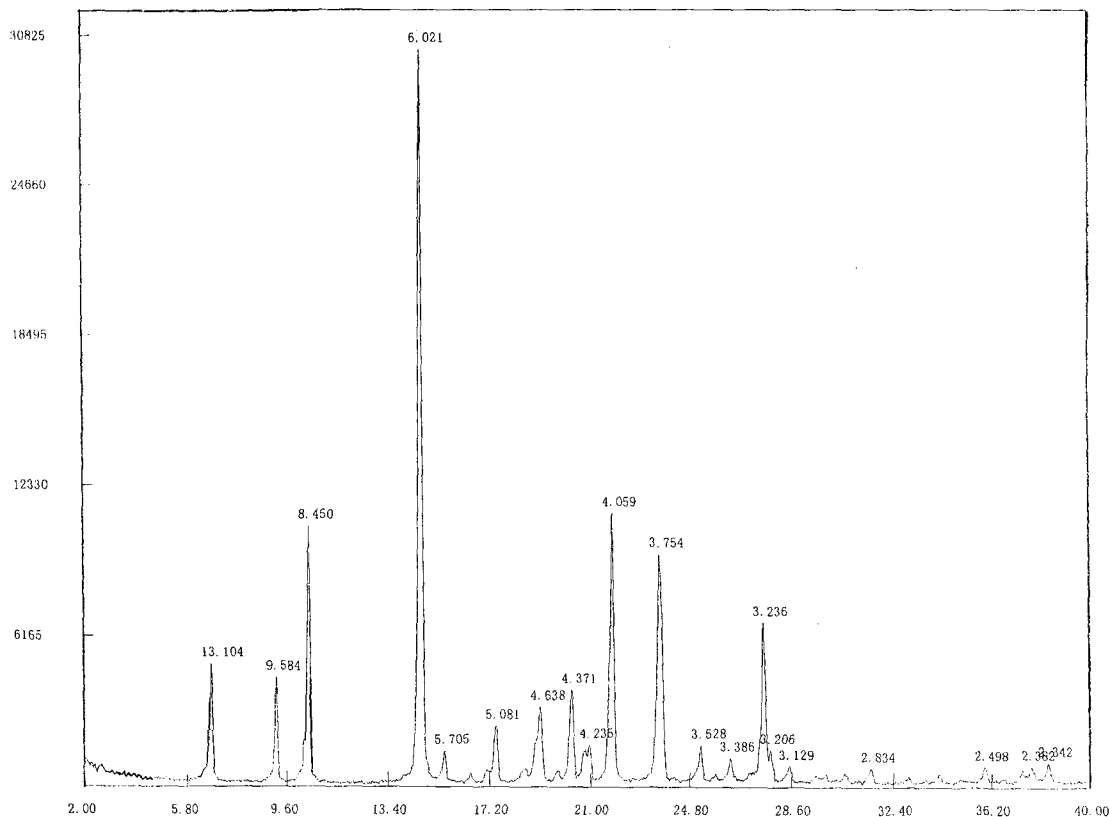


图 1

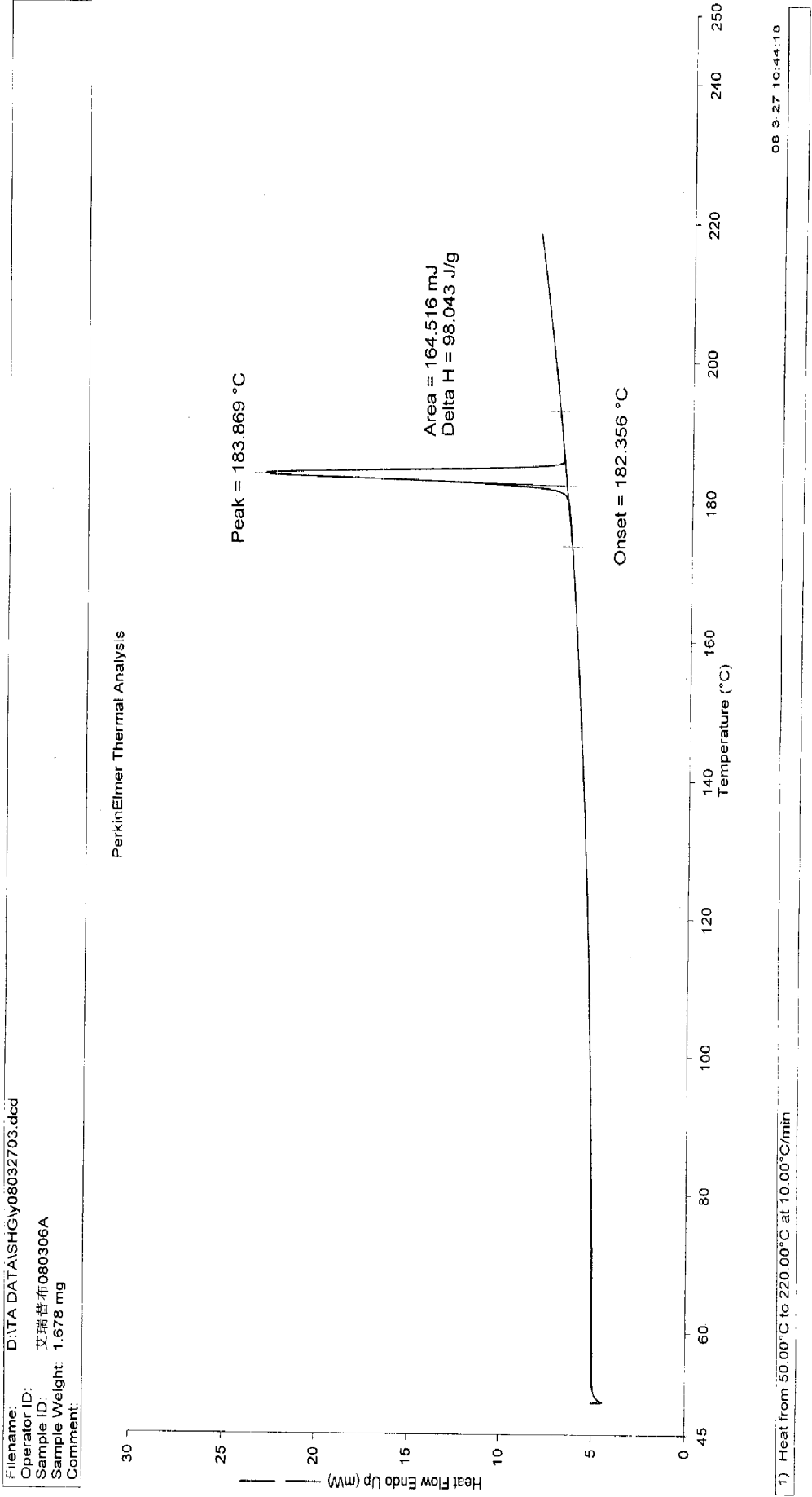


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/074688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CA: Imrecoxib, CAS RN=395683-14-4

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US2004/0029951A1(CHINESE ACAD MEDICAL SCI INST PHARM et al.), 12 February 2004 (12.02.2004), See page 16, the example 121	1-10
A	CN1318541A(CHINESE ACAD MEDICAL SCI INST PHARM), 24 October 2001 (24.10.2001), See claim 1 and the examples	1-10
A	Ai Ping BAI et al: Design, Synthesis and in vitro Evaluation of a New Class of Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitors: 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones. Chinese Chemical Letters, 2001, Vol.12, No.9, pages 775-778, See page 777, the first and the second paragraphs	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2009(10.12.2009)

Date of mailing of the international search report

14 Jan. 2010 (14.01.2010)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

LI Jie

Telephone No. (86-10)62084368

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/074688

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US2004/0029951A1	12.02.2004	US7112605B	26.09.2006
CN1318541A	24.10.2001	CN1134413C	14.01.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/074688

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/38 (2006.01) i

A61K31/4015(2006.01) i

A61P31/04(2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/074688

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D,A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CA

艾瑞昔布, Imrecoxib, CAS RN=395683-14-4

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US2004/0029951A1(中国医学科学院药物研究所等), 12.2 月 2004 (12.02.2004), 参见第 16 页实施例 121	1-10
A	CN1318541A (中国医学科学院药物研究所), 24.10 月 2001(24.10.2001), 参见权利要求 1 化合物和实施例	1-10
A	Ai Ping BAI 等: Design, Synthesis and in vitro Evaluation of a New Class of Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitors: 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones, Chinese Chemical Letters, 2001 年, 第 12 卷, 第 9 期, 第 775-778 页, 参见第 777 页第 1-2 段	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

10.12 月 2009 (10.12.2009)

国际检索报告邮寄日期

14.1 月 2010 (14.01.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

李捷

电话号码: (86-10) 62084368

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/074688

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US2004/0029951A1	12.02.2004	US7112605B	26.09.2006
CN1318541A	24.10.2001	CN1134413C	14.01.2004

主题的分类

C07D207/38 (2006.01) i

A61K31/4015(2006.01) i

A61P31/04(2006.01) i